

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE : 1973

N° 131

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PSEUDOMYASTHENIE

ASSOCIEE AU CARCINOME BRONCHIQUE

ANAPLASIQUE A PETITES CELLULES

SYNDROME DE LAMBERT ET EATON

PAR

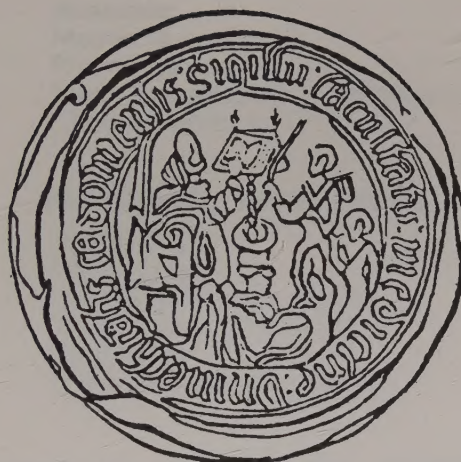
RICHARD MICHEL

né le 5 Mai 1944 à ORAN (Algérie)

présentée et soutenue publiquement le 23 JAN. 1974

Président : M. LEMÉNAGER, Professeur.





Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiatrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL	Bactériologie, Virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
M ^{lle} DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)

A. H. H. H. H.

A. H. H. H. H.

A. H. H. H. H.

A. H. H. H. H.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMENAGER

Professeur de Clinique Médicale

qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse
en hommage de ma respectueuse
reconnaissance

A MONSIEUR LE DOCTEUR DAVY

Chef de Service à l'Hôpital Pasteur de Cherbourg

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.
Que ce travail lui exprime ma reconnaissance
pour le bienveillant accueil qu'il m'a toujours
réservé dans son service et pour le précieux
enseignement qu'il a bien voulu m'y donner.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLEY

Professeur de Clinique Médicale

en témoignage
de ma profonde admiration

A MONSIEUR LE DOCTEUR LECHEVALIER

Maître de Conférences Agrégé

qui a bien voulu juger ce travail
en témoignage
de ma très sincère gratitude

A TOUS MES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE CAEN

en les remerciant de leur enseignement
et de leurs bienveillants conseils

SOMMAIRE

1° INTRODUCTION - HISTORIQUE

2° OBSERVATION :

- Observation
- Conclusions
- Tracés électromyographiques

3° FREQUENCE :

- Découverte
- Evolution

4° CLINIQUE

5° ETUDE ELECTROMYOGRAPHIQUE

6° PHARMACOLOGIE - MECANISME :

- Différentes drogues et leurs effets pour l'approche du mécanisme du bloc pseudomyasthénique
- Physiopathologie du bloc neuromusculaire du syndrome de Lambert et Eaton.

7° HISTOPATHOLOGIE

8° CANCER ANAPLASIQUE A PETITES CELLULES

9° CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION
HISTORIQUE

Nous nous proposons, à l'occasion d'un cas de syndrome de Lambert et Eaton découvert à l'Hôpital Pasteur de Cherbourg dans le service du Docteur Davy, d'entreprendre une revue générale de la littérature concernant cette affection rare que constitue la pseudo-myasthénie paranéoplasique.

Avec Oppenheim en 1911 et plus tard Denny-Brown, on connaissait l'existence de syndromes neurologiques et myasthéniques paranéoplasiques.

Mais c'est en 1951 que Anderson et ses collaborateurs (1) rapportèrent un cas de syndrome paranéoplasique qu'il était difficile de situer : il s'agissait d'un malade porteur d'un néoplasme bronchique qui présentait en outre une fatigabilité musculaire sévère. Après exérèse de la tumeur, ces signes musculaires disparurent presque immédiatement.

Cette disparition a alors suggéré, pour l'auteur, qu'il existait un rapport direct entre le carcinome et cette forme particulière de neuropathie périphérique, non encore décrite jusque-là, et qui ressemblait à une myasthénie, sans pourtant en présenter tous les critères.

La découverte de ce syndrome myasthéniforme au cours des cancers bronchiques, permit à d'autres auteurs d'examiner de nouvelles observations.

En 1954, Mac Kenzie (2) rapporte un nouveau cas de syndrome myasthéniforme survenant chez un malade porteur d'un cancer bronchique, ainsi que Shafar (3). Tous deux notent déjà la sensibilité de ces malades aux curarisants, mais notent aussi leur amélioration par la prostigmine.

Mais encore, du fait d'une part de l'analogie du syndrome avec la myasthénie et d'autre part de la sensibilité particulière de ces malades aux curarisants tout comme dans la myasthénie, les premières observations ont été rapportées sous le nom de « myasthénie associée à un cancer ».

Et c'est toujours en 1954 que Henson, Russel et Wilkinson (4) montrent que l'association à ces signes de myasthénie, de troubles des réflexes et parfois de troubles sensitifs ne pouvait pas s'expliquer par la simple association d'une myasthénie à un cancer.

En 1957, les neurologistes de la Mayo-Clinic s'intéressent à ce syndrome qui plus tard portera leurs noms (5-6). Lambert et Eaton rapportent sept cas de syndrome myasthéniforme.

C'est au cours de l'étude de ces malades qu'ils découvrirent une tumeur intrathoracique du type cancer bronchique anaplasique à petites cellules dans une proportion remarquable d'entre eux. Ce qui recoupaît les constatations des auteurs anglais rapportant les premières observations (1-7-2-3). Leur intérêt fut alors éveillé par ces malades qui se plaignaient de faiblesse et fatigabilité, signes que l'on observe dans la myasthénie, mais les manifestations cliniques étaient différentes de celles que l'on rencontre habituellement dans cette maladie. De plus, l'étude électromyographique révélait des faits qui distinguent ces cas de la myasthénie typique. L'électromyographie a ainsi été la méthode la plus décisive pour l'identification du syndrome pseudo-myasthénique, définissant le trouble de transmission neuromusculaire comme un bloc, mais bloc fondamentalement différent de celui que l'on observe dans la myasthénie.

Au terme de leur étude en 1960, le « syndrome myasthénique » paranéoplasique était individualisé.

En 1962, Wise et ses collaborateurs, ainsi que Mac Quillen et Johns en 1967 (8), confirment les observations des neurologistes américains.

En 1965, reprenant toutes leurs observations, Lambert et ses collaborateurs firent une importante étude d'ensemble du syndrome en décrivant ses caractères cliniques et électromyographiques propres. Quelques hypothèses étaient alors soulevées quant à la nature du trouble de la jonction neuromusculaire.

Etaient alors successivement proposés les termes suivants pour désigner cette affection :

- myasthénie atypique*
- pseudomyasthénie*
- syndrome myasthénique - myopathique*
et enfin syndrome de Lambert et Eaton.

OBSERVATION

Monsieur D... Raymond, à l'âge de 43 ans, est admis dans le service le 6-11-1972 pour bilan radiologique pulmonaire, bronchoscopie, troubles d'allure polynévritiques des membres inférieurs.

Monsieur D..., ouvrier, est soumis tous les ans à un contrôle radiographique : le dernier cliché, datant d'octobre 1971, n'a rien révélé d'anormal.

Dans ses antécédents, on note :

- qu'il fume depuis 20 ans une dizaine de cigarettes par jour en inhalant la fumée ;
- qu'il n'y a pas d'antécédents pulmonaires ;
- en juin 1972 : fracture de l'humérus gauche, fracture sur os sain radiologiquement ;
- en août 1972 apparaissent anorexie et fatigue sans qu'il y ait de notion d'amaigrissement important ;
- en septembre 1972 on ne relève aucun signe pulmonaire fonctionnel, mais des troubles moteurs des membres inférieurs pouvant faire penser à une cause toxique exogène.

Et malgré plusieurs examens de crachats négatifs, le malade est traité à domicile par l'association médicamenteuse : streptomycine, rifadine, myambutol.

— Le 16 octobre 1972, une radiographie montre :

- * d'anciens nodules tuberculeux du sommet droit et une image scissurale droite.
- * à gauche une image hilifuge très dense au centre, attire l'attention.
- * un petit nodule calcifié sous claviculaire gauche.

Cette opacité axiale aurait eu tendance à diminuer depuis septembre 1972 ; le reste des champs pulmonaires est apparemment normal.

Les tomographies montrent que cette opacité est bien limitée et ne semble pas ganglionnaire.

PREMIERE HOSPITALISATION (6-11-1972) :

Il s'agit d'un éthylique connu.

Les épreuves tuberculiques (cutiréaction et intra-dermocréaction à 10 U.) sont fortement positives.

Les opacités sous claviculaires droites se sont accentuées, de même que l'opacité gauche avec image d'atélectasie.

Le malade se plaint de lourdeurs des membres inférieurs des deux côtés depuis août 1972. Cette impression est ressentie à la marche et lors des mouvements, pas au repos. Il n'y a pas de crampes nocturnes, ni de paresthésies.

L'examen neurologique note :

- une légère diminution de la force d'extension du gros orteil et du pied des deux côtés ;
- des réflexes ostéo-tendineux diminués mais présents, pas de signe de Babinski ;
- une marche encore normale, sans steppage.

L'hypothèse d'un début de polynévrite éthylique est éliminée car il n'y a pas d'amyotrophie ; tact, chaud et froid sont normaux ; la sensibilité profonde également ; aucun trouble subjectif douloureux n'est relevé.

L'examen artériel montre que :

- les artères périphériques sont perçues symétriquement des deux côtés ;
- localement il n'y a pas de modification de la peau, pas de souffle ;
- les oscillations artérielles sont normales.

Une radiographie du 8-11-1972 permet de constater :

- une régression des opacités sous claviculaires droites devenues plus fines ;
- une diminution de l'opacité gauche (trouble de ventilation) mais :
- une attraction du médiastin, cœur et trachée, avec affaissement cortical.

Une bronchoscopie est envisagée qui révèle : une masse rougeâtre bourgeonnante située sur l'orifice de la bronche lobaire supérieure gauche et l'obstruant. Une biopsie est pratiquée à cet endroit : les quatre fragments prélevés sont constitués de lambeaux de muqueuse bronchique comportant du revêtement de type respiratoire et des glandes de structure normale. Il n'y a pas de signe de malignité ni de tuberculose. Donc aspect de bourgeon endobronchique associé à une sténose probablement exobronchique, car la biopsie est négative.

Monsieur D... sort sur sa demande le 17-11-1972 avec par prudence à continuer INH et éthambutol. Deux mois plus tard, il est à nouveau hospitalisé.

DEUXIEME HOSPITALISATION (8-1-1973)

Le malade n'a poursuivi que l'INH.

Il se plaint de douleurs de la nuque du côté gauche depuis huit jours, ne gênant pas la mobilisation active et surtout nettes en position assise, et lors des repas, jamais la nuit.

— Cliniquement :

mobilisations passive et active sont normales sans limitation des mouvements en particulier l'hyperextension rotation de la tête.

— Radiologiquement :

les tomographies de la charnière occipito-atloïdienne mettent en évidence une malformation de l'apophyse odontoïde : son extrémité distale n'étant pas soudée à sa base. Cette malformation est isolée.

Il n'y a pas d'amaigrissement ni fièvre, mais une fatigue générale croissante et une sécheresse buccale notable.

Par contre Monsieur D... se plaint depuis sa première hospitalisation de fatigabilité des membres inférieurs à la marche : « ses jambes ne le supportent plus ». Cette faiblesse semble prédominer à la hanche et à la cuisse. La démarche est dandinante, accusant à chaque pas un déhanchement important ; l'allure de la démarche paraissant se corriger avec la poursuite de l'effort, puis elle devient de plus en plus difficile. Cette faiblesse est isolée, sans douleur musculaire ou articulaire, et sans trouble sensitif subjectif ou objectif.

— Radiologiquement :

Les images sous claviculaires droites sont sans changement et ne paraissent pas évolutives. L'opacité gauche est plus nette, avec image de trouble de la ventilation.

Une bronchoscopie révèle un aspect normal de la bronche souche gauche avec placards blanchâtres, petit saignement sous muqueux, sécrétion muqueuse abondante. La lobaire inférieure est rétrécie, inflammatoire et on ne peut pas voir ses orifices secondaires. La lobaire supérieure n'est pas visible mais semble obstruée. Une biopsie est pratiquée.

On note de plus : une difficulté à la mobilisation spontanée des doigts des deux mains. La peau semble amincée, peu mobile, avec aplatissement des plis cutanés dorsaux au niveau des articulations interphalangiennes. Les articulations sont indemnes cliniquement et radiologiquement. Il n'y a pas de déformation des doigts ni des ongles. Un panaris de la pulpe de l'index gauche apparu il y a une quinzaine de jours, sans cause extérieure déclenchante, non douloureux, ne s'étant pas modifié depuis son apparition et ne présentant aucun caractère inflammatoire.

Il pourrait s'agir d'une sclérodermie progressive débutante, en tout cas d'apparition récente, car il n'y a ni syndrome de Raynaud dans les antécédents, ni autre signe de localisation de la maladie.

L'examen neurologique décèle un symptôme d'importance : les réflexes ostéo-tendineux sont abolis aux quatre membres ; sans aucun troubles sensitifs superficiel ou profond.

La marche devient de plus en plus difficile et fatigante, accompagnée d'oscillations du tronc, non aggravée par l'occlusion des yeux.

Une électrophorèse ne montre qu'un tracé évoquant une cirrhose éthylique, l'augmentation des α_1 globulines étant plutôt en faveur d'un processus néoplasique.

Les épreuves tuberculiques restent très fortement positives.

Une ponction lombaire ramène un liquide d'aspect et de composition normaux.

Notons que : calcémie, calciurie, phosphatases acides et alcalines sont normales.

Le 28-1-1973 :

L'examen radio-tomographique montre que :

D'une part à droite les lésions paraissent peu évolutives, ayant diminué depuis novembre après un traitement tuberculostatique qui est poursuivi.

D'autre part à gauche : attraction du cœur et trachée, trouble de ventilation paraissant intéresser la lingula : ces images semblant curieusement se stabiliser.

C'est à cette époque que nous parviennent les résultats de la biopsie effectuée le 8-1-1973 :

Fragments de muqueuse bronchique presque totalement détruite par une prolifération néoplasique de petites cellules très fragiles, très chromophiles, disposées en amas irréguliers. Les anomalies nucléaires sont fréquentes, les mitoses plus rares : épithélioma anaplasique à petites cellules.

Les tuberculostatiques sont arrêtés. Le traitement suivant est entrepris : polychimiothérapie antimittotique par perfusion hebdomadaire contenant : endoxan, velbe, méthotrexate, rufochromomycine, solumédrol et primpéran ; cortancyl 30 mg tous les jours.

L'intervention chirurgicale d'exérèse est envisagée.

En conclusion :

- 1° Epithélioma bronchique anaplasique à petites cellules (de réputation particulièrement maligne).
- 2° Syndrome myasthéniforme des membres inférieurs, peut-être doublé d'un syndrome polynévritique probablement d'origine éthylique.
- 3° Aspect sclérodermique de la peau des mains.

Ces deux éléments pourraient se situer dans le cadre des manifestations paranéoplasiques des cancers bronchiques.

Des radiographies osseuses, une spirographie, des scintigraphies hépatique et cérébrale ne nous apportent rien.

On envisage une biopsie cutanée.

On demande un électromyogramme pour deux raisons :

- l'absence de troubles sensitifs ne permettant pas de dire atteinte neurogène ou myogène ;
- confirmer et préciser le caractère paranéoplasique de l'affection.

ELECTROMYOGRAMME :

Electrodiagnostic :

La stimulation galvanique des muscles des quatre membres donne des réponses traînantes dans les loges antéro-externes, vives ailleurs.

Electromyogramme :

- Jambiers antérieurs droit et gauche ; extenseurs des orteils, quadriceps gauche : tracés un peu appauvris avec des groupements de potentiels polyphasiques et des ébauches de sommation temporelle.
- Premier inter-osseux dorsal gauche, radiaux gauches, deltoïde gauche : tracés normaux.

Vitesse de conduction :

du S.P.E. gauche : 40 m/sec., soit à la limite inférieure de la normale.

La téτανisation :

à 30 cycles par seconde du nerf cubital au poignet, avec enregistrement dans l'adducteur du pouce, montre une potentialisation très importante.

En conclusions :

Tracés montrant :

D'une part des signes de neuropathie périphérique des membres inférieurs du type de ceux que l'on rencontre dans les syndromes paranéoplasiques :

D'autre part, ils sont tout à fait compatibles avec un syndrome paranéoplasique pseudomyasthénique du type Lambert et Eaton ; syndrome qui se caractérise par une potentiation (augmentation importante de la réponse musculaire) lors de l'épreuve de téτανisation.

A noter que ce phénomène se rencontre presque exclusivement dans les épithéliomas bronchiques.

Le 15-2-1973 :

Depuis trois jours la température reste élevée aux environs de 40° ; l'expectoration est purulente, mêlée de sang.

Quatre hémocultures sont négatives.

Radiologiquement : les opacités gauches du trouble de ventilation semblent se rétracter en dedans, laissant des images claires à la périphérie et une ligne bordante axillaire.

Deux jours plus tard, Monsieur D... meurt brutalement dans un état fébrile important avec délire, torpeur, rupture probable et effraction de la plèvre, hémoptysie foudroyante.

EN CONCLUSIONS

1° Les circonstances de découverte sont classiques :

— Début imprécis cliniquement par des troubles d'allure polynévritique des membres inférieurs en novembre 1972, troubles jugés plus tard trop atypiques pour retenir l'étiologie exogène.

— Le début du cancer nous a semblé se situer à une date antérieure à octobre 1972 (tout au plus un an auparavant), de par la découverte radiologique fortuite lors d'un bilan systématique pratiqué à cette époque de l'opacité hilaire gauche.

On peut donc dire que le syndrome pseudomyasthénique s'est révélé après la découverte du néoplasme, bien que la confirmation de celui-ci fût postérieure.

2° Il faut noter que le terrain sûrement éthylique du malade et son traitement par l'INH ont fait errer un certain temps le diagnostic précis de ces troubles des membres inférieurs.

3° Plusieurs éléments nous ont fait hésiter à entreprendre un traitement du cancer :

— L'évolution particulière de l'image hilaire gauche qui a semblé diminué d'étendue sous l'influence des tuberculostatiques ;

— Les épreuves tuberculiques qui sont toujours restées fortement positives ;

— Le retard (plusieurs prélèvements nécessaires) apporté à la confirmation histologique du néoplasme.

4° Le syndrome myasthéniforme nous a semblé assez pur pour que nous en résumions ici les symptômes qui l'ont composé :

— Faiblesse des membres inférieurs surtout proximale, rendant la marche difficile, avec, caractéristique importante de l'affection, effet « fortifiant » de l'exercice en début d'effort.

— Sécheresse buccale.

— Aréflexie ostéo-tendineuse complète retrouvée aux quatre membres.

— Sans aucun trouble des sensibilités.

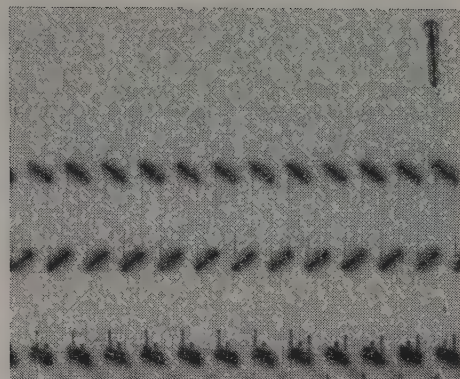
— Et enfin confirmation électromyographique.

5° Nous rappellerons l'aspect sclérodermique des doigts dont il aurait été intéressant d'approfondir une éventuelle origine paranéoplasique.

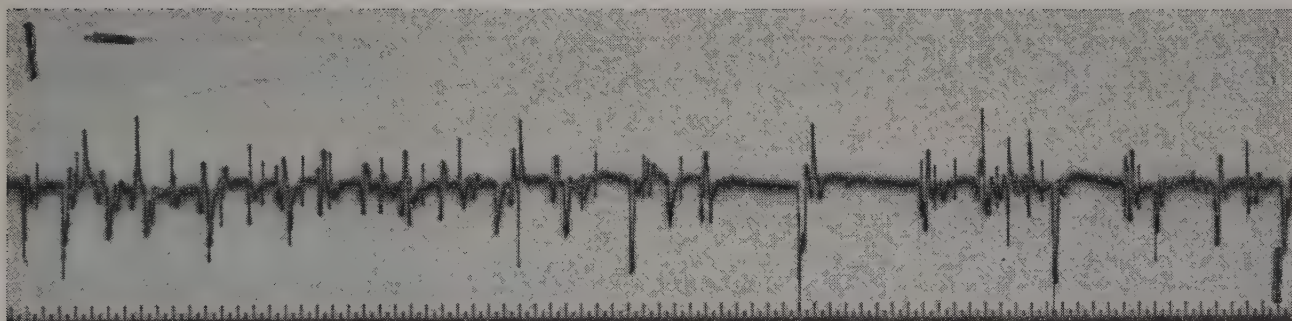
6° Le traitement antimitotique n'ayant été entrepris que trois semaines avant le décès du malade, il nous a été impossible de juger de son action sur le syndrome de Lambert et Eaton et sur la sclérodermie.

TRACÉS ELECTROMYOGRAPHIQUES

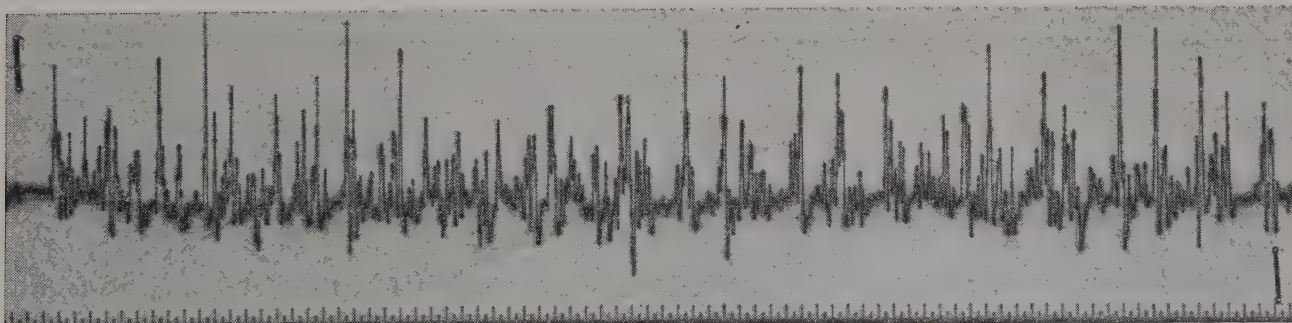
CALIBRAGE 1 mv.



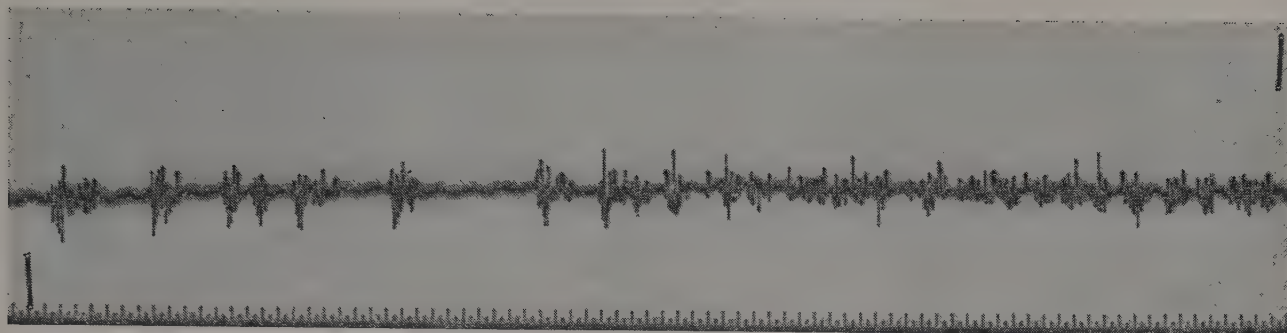
JAMBIER ANTERIEUR DROIT



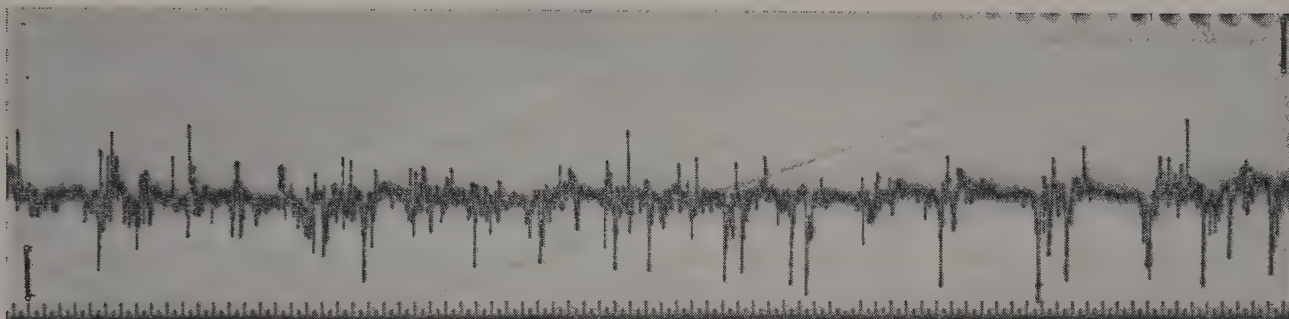
JAMBIER ANTERIEUR GAUCHE



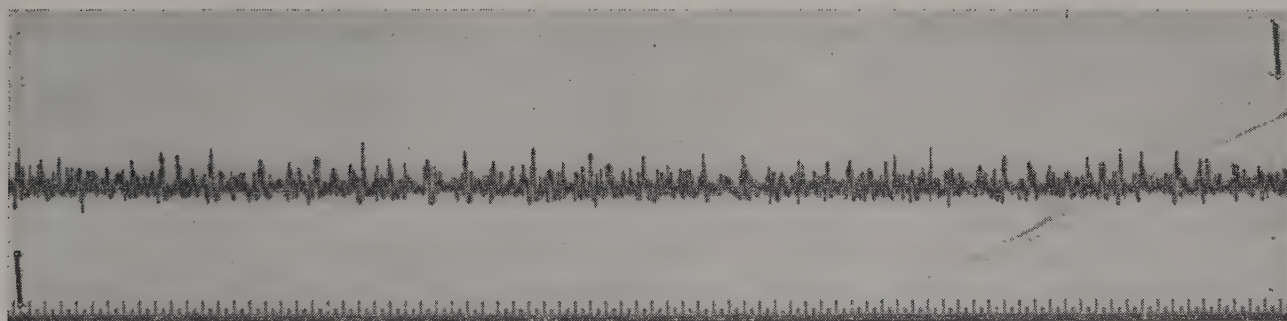
EXTENSEURS DES ORTEILS DROITS



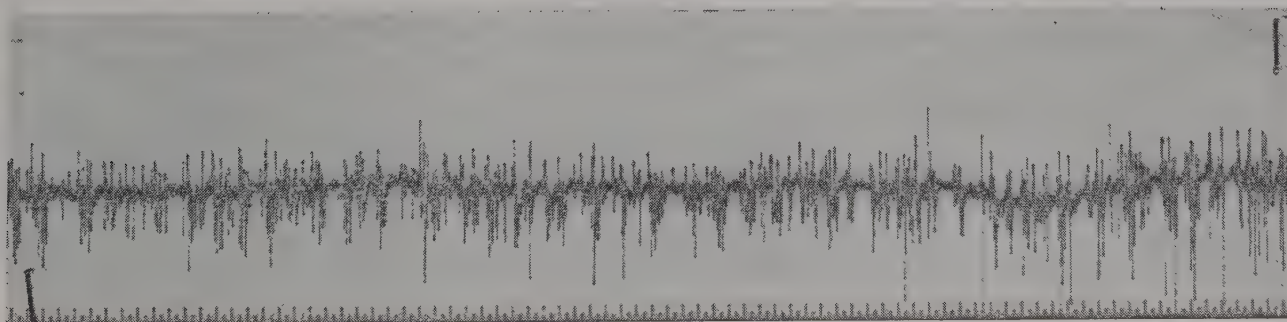
QUADRICEPS GAUCHE



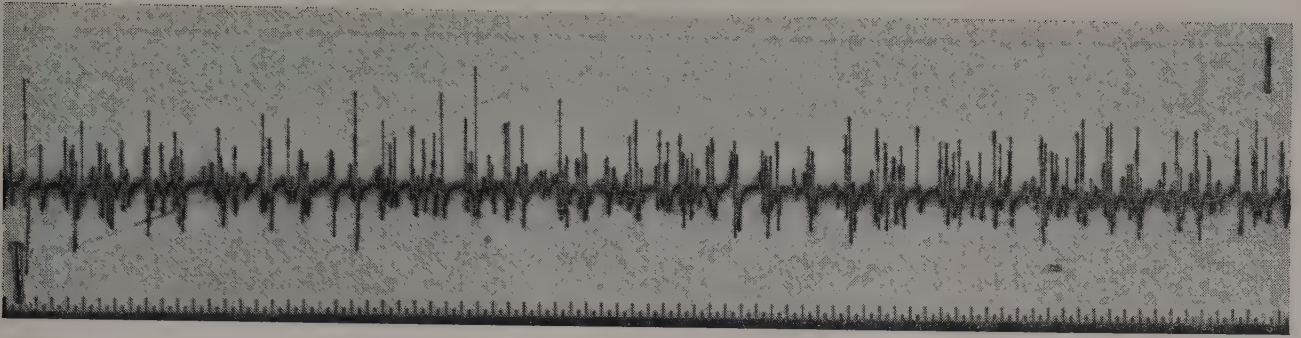
DELTOIDE GAUCHE



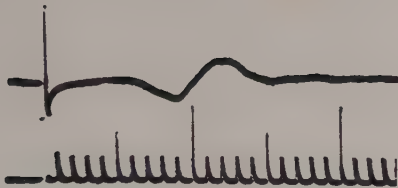
RADIAUX GAUCHES



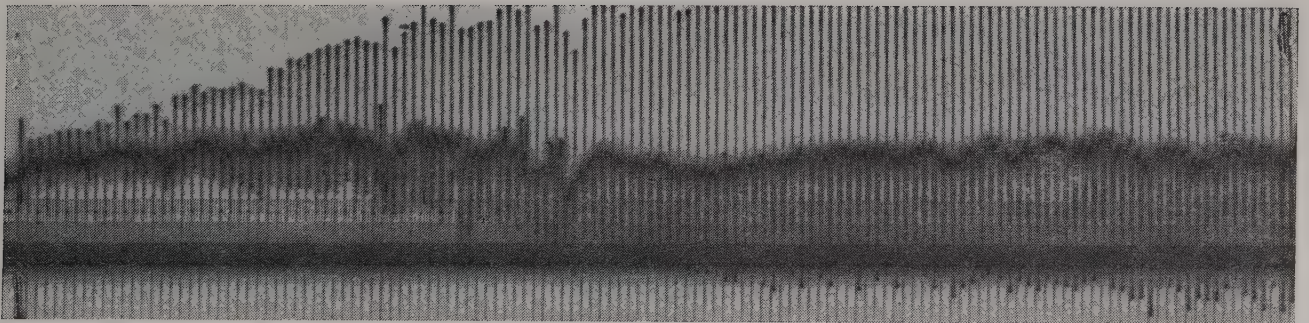
PREMIER INTEROSSEUX DORSAL GAUCHE



VITESSE DE CONDUCTION DU S.P.E. GAUCHE



TETANISATION



EVOLUTION
DECOUVERTE
FREQUENCE

F R E Q U E N C E

La fréquence du syndrome pseudomyasthénique chez un malade porteur d'un cancer bronchique, est faible.

— 1 % des cancers bronchiques primitifs, 6 % si l'on considère la variété à petites cellules du cancer (10).

— 13 cas sur 20 selon Mannes (65 %).

— Par contre la fréquence de la découverte d'un cancer bronchique à petites cellules, chez un malade atteint de pseudomyasthénie, est telle qu'en 1960, Lambert et Eaton ont parlé alors de « myasthénic syndrom S.C.Ca. (small cells carcinoma).

Balz a pu étudié 44 cancers bronchiques : 29 étaient du type anaplasique à petites cellules ; parmi ceux-ci 9 avaient des signes électromyographiques de syndrome pseudomyasthénique.

Par contre, la sensibilité à la d. tubocurarine n'y était pas exagérée. L'auteur conclue qu'il n'est donc pas évident qu'il y ait eu chez ces 9 patients un déficit de la transmission neuromusculaire. Il semble accorder une importance majeure à la fatigabilité et à la faiblesse musculaire comme signes initiaux individualisant le syndrome.

Le syndrome pseudomyasthénique **n'est pas absolument spécifique d'une étiologie néoplasique :**

— Lambert et Rooke, 8 fois sur 30, malgré des recherches très poussées, n'ont pas pu découvrir le néoplasme.

— Humphrey et Shy ont pu observé le phénomène de potentiation dans des cas de sarcoïdose neuromusculaire.

— Et Castaigne l'a églament noté dans les hyperthyoïdies, les neuropathies carentielles, les neuropathies de la vincristine, bien que la potentiation ait été d'amplitude modérée.

Donc ce type d'altération se produit **électivement** mais non exclusivement à la faveur d'un syndrome paranéoplasique. Ainsi dans le cadre des syndromes paranéoplasiques, le cancer bronchique anaplasique à petites cellules et l'étiologie la plus fréquente de la pseudomyasthénie ; et bien que ce type de cancer ne soit pas exclusivement déterminant (en effet le syndrome de Lambert et Eaton a parfois été rencontré associé à un cancer bronchique épidermoïde, à un lymphosarcome, à un cancer colique ou à un cancer du rein), **il importe, devant tout syndrome myasthéniforme, de rechercher une néoplasie viscérale et en tout premier lieu broncho-pulmonaire.**

DECOUVERTE DU CANCER

De nombreuses observations ont montré que le syndrome de Lambert et Eaton peut révéler le cancer et qu'ainsi la découverte de ce cancer peut parfois être difficile en dépit d'une recherche méthodique (11).

Dans l'histoire de la maladie, rien encore n'attire l'attention vers l'appareil respiratoire quand se déclare la pseudomyasthénie. Il est rare qu'un amaigrissement fasse évoquer la possibilité d'une néoplasie.

Il n'y a pas chez ces malades d'antécédents neuromusculaires ni familiaux ni personnels.

Et c'est le plus souvent **fortuitement** que l'on découvre, à l'occasion d'une radiographie pulmonaire systématique, une image anormale faisant rechercher la confirmation d'une néoplasie.

Le diagnostic sera alors celui d'un « syndrome myasthénique avec cancer du poumon » (MacKensie, Hall, Shafar, Anderson).

Seul l'examen électromyographique permet d'affirmer le syndrome de Lambert et Eaton.

EVOLUTION

Une relation causale entre le cancer et le déficit de la transmission neuromusculaire n'a pu être démontrée jusque-là.

Il semblerait pourtant que le traitement du carcinome, en particulier chirurgical, ait un effet bénéfique sur le syndrome myasthéniforme (10) sur six cas traités par radiothérapie et chimiothérapie, deux ont montré une amélioration subjective, et dans un cas une rémission complète clinique et électromyographique a pu être observée.

Mais dans ce cas, quelques mois plus tard, des signes électromyographiques sont réapparus. Une récurrence ou métastase n'a pas été retrouvée mais n'a pu être écartée formellement. La possibilité d'une autonomie du syndrome une fois installé a donc été envisagée comme possible.

Nous donnons en conclusions les résultats de l'étude, portant sur 30 cas, de Lambert et Eaton, Edward et Rooke (10) :

1° Dans 15 cas, le cancer a été découvert lors du premier examen. Dans 7 cas, il l'a été au bout de trois mois à deux ans de recherches approfondies après le diagnostic du syndrome pseudomyasthénique.

2° Soit 22 cancers diagnostiqués, dont 17 à petites cellules, et tous broncho-pulmonaires.

3° Chez huit malades de Brune en 1961, Wise en 1962, Salamone en 1964, le cancer bronchique a toujours été du type à petites cellules.

CLINIQUE

En 1960, Lambert et Eaton, étudiant 19 cas de syndrome pseudomyasthénique associé à un cancer bronchique, en ont tracé les principales caractéristiques cliniques.

En effet, plusieurs signes ou symptômes ont été rencontrés si fréquemment chez ces malades, que leur réunion en un seul syndrome parut justifiée ; ainsi leur définition clinique est la suivante :

- Faiblesse et fatigabilité exagérée des muscles proximaux des extrémités, et tout particulièrement ceux de la ceinture pelvienne et des cuisses.
- Diminution ou abolition des réflexes ostéotendineux, surtout nette aux membres inférieurs.
- Accroissement temporaire et progressif de la force musculaire en réponse à une contraction volontaire, accroissement qui ne dure que quelques secondes.
- Réponse relativement pauvre à la Néostigmine.
- Sensibilité marquée à la d.tubocurarine.
- Sécheresse de la bouche : symptôme reconnu comme important par nombre de malades.
- Perte de tonus et présence de paresthésies périphériques qui ne se rencontrent que dans quelques cas.

FATIGABILITE ET DEFICIT MOTEUR :

Caractéristique dominante du syndrome, elle se marque en premier lieu aux membres inférieurs, en commençant par les racines. Pour certains (9), elle débute toujours aux membres inférieurs. Ce qui explique que les premiers troubles résident dans la difficulté de se relever de la position assise, ou de monter un escalier ; puis survient le trouble de la marche (11) qui devient instable, parfois dandinante.

Cette fatigabilité est considérée comme le **symptôme initial** et ne manquant jamais au cours de l'évolution du syndrome.

Elle reste en général proximale. Parfois elle est associée à un déficit moteur permanent.

Bien qu'elle prédomine toujours aux membres inférieurs, elle peut atteindre les membres supérieurs (9), mais toujours à un moindre degré.

Le début par un déficit moteur des membres supérieurs est peu fréquent et encore plus rare la paralysie initiale d'un nerf crânien.

Son intensité s'atténue avec la répétition de l'effort, mais de façon passagère.

Ce déficit moteur est bien particulier : il est impossible au malade de développer rapidement une contraction volontaire maximale. Un délai de plusieurs secondes est nécessaire avant de produire l'effort

maximal. En fait (11), cette potentiation est éphémère et la prolongation de l'effort fait apparaître une fatigabilité pathologique donnant au syndrome son aspect myasthénique. Nous aurons l'occasion d'y revenir en abordant l'étude électromyographique.

Notons enfin que cette fatigabilité est rarement accompagnée de douleurs musculaires.

A L'EXAMEN :

1° L'atrophie musculaire :

fait défaut, ou bien reste modérée. Pour certains auteurs (9) elle ne fait pas partie du syndrome.

Quand elle existe, elle relève plutôt de la cachexie des cancéreux que du syndrome myasthéniforme lui-même (10).

Quoi qu'il en soit, elle n'est en aucun cas un symptôme initial.

2° Les modifications des réflexes :

Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués ou abolis aux membres inférieurs comme aux membres supérieurs.

Cette aréflexie a été constatée (11) dans des territoires apparemment peu déficitaires. Nous en reverrons la signification (12).

Leur modification reste symétrique. **L'aréflexie est retrouvée dans la majorité des cas.**

Le cutané plantaire n'est pas inversé.

3° C'est à l'examen que

l'on met en évidence le **retard au développement de la contraction musculaire maximale** (10) : On demande au malade d'obtenir une contraction musculaire rapidement efficace. La réponse est initialement faible, puis nécessite plusieurs secondes de poursuite de l'effort pour devenir maximale ; à l'inverse du sujet normal où la seconde réponse musculaire est inférieure à la première ou tout au moins égale, mais en tout cas pas supérieure comme c'est le cas ici (Fig. 1). De plus, à la prolongation de l'effort la fatigue musculaire se fait plus vite sentir ici que chez le sujet normal.

4° Les sensibilités :

superficielles et profondes sont normales. Il n'y a pas en effet de troubles sensitifs, ou alors ils sont réduits à des paresthésies des doigts. Toutefois, ces paresthésies ont paru suffisamment fréquentes à Lambert et Eaton (10) (dans la moitié de leurs cas) pour qu'elles figurent dans leur définition du syndrome.

De même Castaigne (11) note que parfois les troubles sensitifs des extrémités sont tels qu'ils réalisent alors l'aspect d'une neuropathie sensitive.

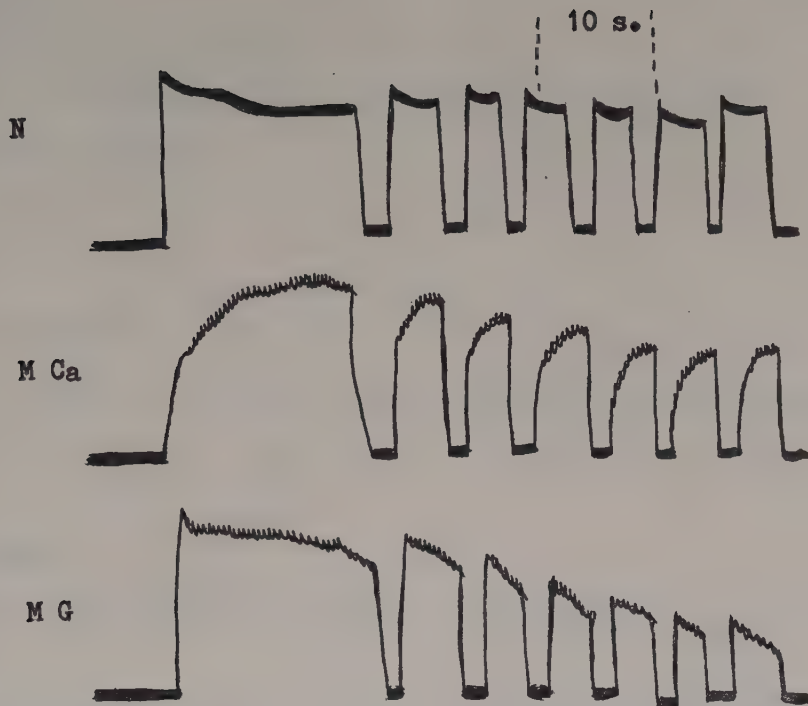


Figure 1 (selon Lambert et Rooke)

- N : sujet normal
- M Ca : syndrome myasthéniforme
- M G : myasthénie classique

Vitesse et force de l'empoignement :

Il est demandé à chaque personne d'empoigner un objet aussi vite et aussi fort que possible, et de maintenir l'effort jusqu'à ce qu'on demande de relâcher l'étreinte. Ces tests ont été pratiqués après une relaxation musculaire complète de plusieurs minutes.

- Pour M Ca, il faut 10 secondes pour arriver au maximum de la contraction.
- Alors que N et M G y arrivent en une fraction de seconde.
- La fatigue musculaire survient plus rapidement chez M G et M Ca que chez N et plus rapidement chez M G que chez M Ca.

Ce tableau associant :

- fatigabilité musculaire des membres inférieurs
- retard au développement de la contraction musculaire maximale
- aréflexie tendineuse

n'est en fait que rarement pur.

D'AUTRES SIGNES ASSOCIÉS :

peuvent alors, lorsqu'il s'y ajoutent, rendre imprécises les limites du syndrome.

Ce sont :

1° Le ptosis et la diplopie :

Pour Lambert (10), ces deux signes n'ont été observés qu'une fois sur trente cas étudiés, comme symptômes initiaux.

Par contre, des épisodes de ptosis ou de diplopie transitoires ont été observés par deux fois au cours de l'évolution de la maladie. Oh S.J. (13) a pu faire la même constatation.

Mais d'une manière générale les paires crâniennes sont respectées. Toutefois Castaigne et Coll. (11) ont noté que dans quelques cas l'analogie avec la myasthénie est accentuée par la présence d'un ptosis, d'une diplopie, de troubles de la phonation et de la déglutition, dans une proportion non négligeable de cas de syndromes pseudomyasthéniques confirmés par électromyographie.

2° La sécheresse buccale :

est un signe assez fréquent. Quand elle existe, **elle est précoce**. Ce symptôme appartient aussi à d'autres types de neuropathies paranéoplasiques.

Lambert et Eaton l'ont observée dans la moitié des cas, et pour deux de leur malade elle était une de leurs principales préoccupations.

Henson (4), Heathfield et Williams (7) ont reconnu à peu près la même fréquence à ce symptôme.

Mais outre l'électromyographie qui est décisive et que nous reverrons, il est des caractères cliniques qui différencient le syndrome myasthéniforme de la myasthénie ; nous en empruntons l'énoncé à Lambert et Eaton :

1° La distribution de la faiblesse musculaire :

Le déficit prédomine aux muscles proximaux des membres et surtout aux membres inférieurs. Ce fait est inhabituel dans la myasthénie.

De plus, les signes oculobulbaires qui sont si fréquents dans la myasthénie, n'ont été ici rencontrés qu'occasionnellement.

De même que la chute de la nuque, les troubles de la phonation, de la déglutition et de la respiration : symptômes de la myasthénie grave d'Erb Goldflam.

2° Le type de la faiblesse :

L'accroissement temporaire de la force de contraction musculaire lors d'un effort soutenu, ou d'une stimulation répétitive, contraste avec ce qui se passe dans la myasthénie.

3° Les réflexes ostéo-tendineux :

Leur diminution ou leur abolition diffère de ce que l'on voit dans la myasthénie où les réflexes ne sont pas altérés de façon significative.

4° Sur le plan pharmacologique :

Le fait qu'il n'y ait pas de réponse significative à la néostigmine, s'il ne permet pas d'exclure la myasthénie formellement, permet d'y voir un autre signe distinctif d'approche.

5° Autres signes :

La sécheresse buccale, la perte de tonus, les paresthésies périphériques, sont des signes inhabituels dans la myasthénie. Leur association avec les autres signes permet ainsi de mieux séparer le syndrome de Lambert et Eaton de la myasthénie.

Il est à noter que :

- les explorations hormonales,
- les transaminases et enzymes musculaires,
- le liquide céphalo-rachidien,
- l'ionogramme,

sont strictement normaux.

ETUDE
ELECTROMYOGRAPHIQUE

VALEUR DE L'ELECTROMYOGRAPHIE :

L'électromyographie est souvent supérieure à l'observation clinique en ce qui concerne la détection et la compréhension des maladies de l'unité motrice.

(Rappelons qu'une unité motrice de Sherrington est constituée par la suite :

- motoneurone et son axone,
- jonction neuromusculaire,
- fibres musculaires qui en dépendent.)

Elle consiste à étudier l'activité électrique qui accompagne, et en fait précède de plusieurs milli-secondes, l'activité mécanique des muscles.

Les potentiels d'action musculaires sont alors recueillis, amplifiés et enregistrés. La forme, la durée, l'amplitude et la fréquence de ces potentiels d'action sont susceptibles d'être modifiées par la pathologie.

Assez souvent (6), l'électromyographie permet de localiser longitudinalement la lésion à l'intérieur de l'unité motrice, en utilisant l'observation des effets de la stimulation électrique des nerfs et des muscles : l'observation de la contraction musculaire produite par la stimulation électrique du nerf périphérique, sert à l'étude de la fonction du système neuromusculaire périphérique, c'est-à-dire : la cellule de la corne antérieure, le nerf, la plaque motrice, le muscle, le tendon. Ainsi une fatigabilité anormale peut être détectée par une stimulation répétitive du nerf, avec observation des muscles qui répondent à la stimulation de ce nerf.

SYNDROME ELECTROMYOGRAPHIQUE CLASSIQUE :

En 1957, Lambert et Eaton ont établi les premières bases du syndrome électromyographique de la pseudomyasthénie paranéoplasique (6) :

1° Il n'y a pas de dénervation évidente :

En effet, il n'y a pas dans le muscle d'activité faite de potentiels brefs de fibrillation et de potentiels lents de dénervation, comme c'est le cas dans les atteintes du neurone moteur périphérique.

2° Les potentiels d'action des muscles atteints cliniquement, présentent de fréquentes variations d'amplitude d'instant en instant, comme on peut l'observer dans la myasthénie.

3° La vitesse de conduction des nerfs moteurs est normale.

4° Il y a diminution de la contraction et du potentiel d'action du muscle au cours d'une stimulation maximale de son nerf, même si la force d'une contraction musculaire peut être normale cliniquement : ce fait a pu être confirmé et même chiffré par les auteurs en étudiant les muscles de la main ; cette diminution d'amplitude est de 2 à 30 % de la normale (14).

En 1965, ces mêmes auteurs en arrivent à la conclusion que (10) : « l'information la plus décisive pour identifier le syndrome est la réponse du muscle à une stimulation électrique maximale du nerf moteur. Le potentiel d'action évoqué, recueilli sur un muscle malade, par un seul stimulus supramaximal, est très réduit d'amplitude quand bien même la force de contraction volontaire serait normale ou presque.

Cette curieuse dissociation entre les réponses par stimulation et par la volonté est unique et caractéristique du syndrome ; de plus, elle permet une approche de la pathogénie du syndrome. »

C'est ainsi que dans la myasthénie les muscles indemnes à l'examen clinique ne montrent que peu ou pas de signes électromyographiques. Alors que dans le syndrome myasthéniforme paranéoplasique, **tous les muscles** quels qu'ils soient montrent le déficit de transmission neuromusculaire (10) : cette réponse à un stimulus unique et maximal du nerf moteur qui est d'amplitude nettement diminuée dans les muscles proximaux et distaux des extrémités et des muscles de la face, se situe au contraire dans la myasthénie habituellement dans les limites de la normale, même si le muscle étudié est ressenti comme faible à l'examen clinique.

5° Une dépression retardée et transitoire de la réponse musculaire se voit lors d'une stimulation répétitive à la fréquence de 1 à 10 c/s, avec facilitation notable de la réponse pendant la stimulation à haute fréquence. Il y a là une facilitation marquée de la réponse plusieurs secondes après la contraction volontaire : c'est ce phénomène que les auteurs appellent l'effet « fortifiant » de l'exercice, **effet qui peut aussi s'observer lors des mouvements volontaires.** (Fig. 1.)

Notons que (10) pendant la stimulation à des fréquences basses, les premières réponses décroissent d'amplitude aussi bien dans ce syndrome que dans la myasthénie ; cependant, la facilitation de la réponse pendant la stimulation itérative à des fréquences rapides contraste avec la dépression que l'on observe dans les cas habituels de myasthénie.

Le phénomène de post activation facilitation et l'épuisement de la post activation se voient dans les deux affections, bien que dans la myasthénie la réponse ait diminué pendant la stimulation à des fréquences hautes ou pendant les contractions volontaires. Cependant, ce phénomène est de moins longue durée dans la myasthénie.

ANALYSE ELECTROMYOGRAPHIQUE :

(9) Mac Quillen et Johns ont pu étudier ces différents paramètres :

1° Examen des nerfs :

La vitesse de conduction des nerfs **reste dans les limites de la normale**, et ce quelles que soient la fréquence et l'amplitude des stimulations.

L'amplitude du potentiel évoqué sur le nerf permet de mesurer le nombre de fibres répondant à la stimulation électrique. **Cette mesure est aussi normale.**

Sur le plan de l'excitabilité, les périodes réfractaires absolues et relatives du nerf **sont normales.**

2° Examen des muscles :

— Vitesse de conduction musculaire :

La stimulation directe des fibres musculaires à l'aide d'une électrode intramusculaire révèle **une vitesse de conduction normale**.

La stimulation répétitive entraîne un accroissement progressif de la vitesse de conduction du muscle ; mais l'amplitude des potentiels recueillis sur le muscle montre que si la vitesse de conduction est normale, il n'en va pas de même pour le nombre de fibres musculaires mises en jeu .

— Potentiel d'action du muscle :

La stimulation directe répétitive du muscle à des fréquences croissantes ne donne pas les mêmes résultats que la stimulation indirecte du muscle par son nerf : l'amplitude du potentiel d'action diminue avec des fréquences de plus en plus élevées ; la réduction de l'amplitude à des fréquences basses et son accroissement à des fréquences élevées que l'on observe dans le syndrome de Lambert et Eaton, n'est pas imputable au muscle lui-même.

— Excitabilité :

Les périodes réfractaires absolue et relative sont **normales**.

3° Transmission neuromusculaire :

— Réponse à une seule stimulation du nerf :

Le potentiel d'action recueilli est **plus faible** que la normale. L'accroissement d'amplitude produit par une stimulation répétitive, un effort volontaire maximal, montre avec évidence que l'amplitude d'une seule réponse est considérablement diminuée.

— Effet d'une stimulation répétée du nerf :

Les conclusions de Lambert et Eaton sont retrouvées : la stimulation à des fréquences de 1 à 3 c/s entraîne un déclin retardé de l'amplitude, alors qu'une stimulation entre 10 et 30 c/s entraîne plusieurs groupes d'accroissement de l'amplitude. On note de plus que l'accroissement de l'amplitude est accompagnée d'une réduction de la durée du potentiel d'action musculaire. Il résulte de tout ceci que le trouble se situe non pas au niveau du muscle ou de son nerf, **mais au niveau de la jonction neuromusculaire**.

Il existe donc un bloc neuromusculaire, bloc réversible en partie par la contraction musculaire volontaire.

C'est en 1965 que Lambert et Eaton concluent à un défaut de libération de l'acétylcholine à l'extrémité du nerf, au niveau de la jonction neuromusculaire.

CONCLUSIONS :

(11) Castaigne et Coll. reprenant toutes ces observations et les leurs propres, en ont tiré les conclusions suivantes résumant le syndrome électromyographique et accordant à cet examen le mérite de consacrer l'individualité du syndrome :

1° Le potentiel musculaire qui se produit en réponse à une stimulation unique supramaximale du nerf moteur est d'une amplitude nettement inférieure à la normale.

2° Les stimulations répétées à basse fréquence (2 c/s) donnent lieu à une réduction progressive de l'amplitude des potentiels par rapport à la première réponse (Fig. 1).

3° Les stimulations supramaximales à cadences rapides (10 à 200 c/s) déterminent une augmentation progressive de l'amplitude des potentiels recueillis : c'est le phénomène de potentiation (Fig. 2).

Cette potentiation est le signe le plus caractéristique, elle est très marquée, l'amplitude du potentiel devenant 2 à 20 fois supérieure à l'amplitude initiale.

Elle persiste quelques secondes après la fin de stimulation itérative. C'est la facilitation de post activation (Fig. 3).

Une phase d'épuisement de post activation lui succède et ainsi durant plusieurs minutes une stimulation supramaximale entraîne une réponse d'amplitude inférieure à celle qui avait été obtenue initialement avant toute potentiation.

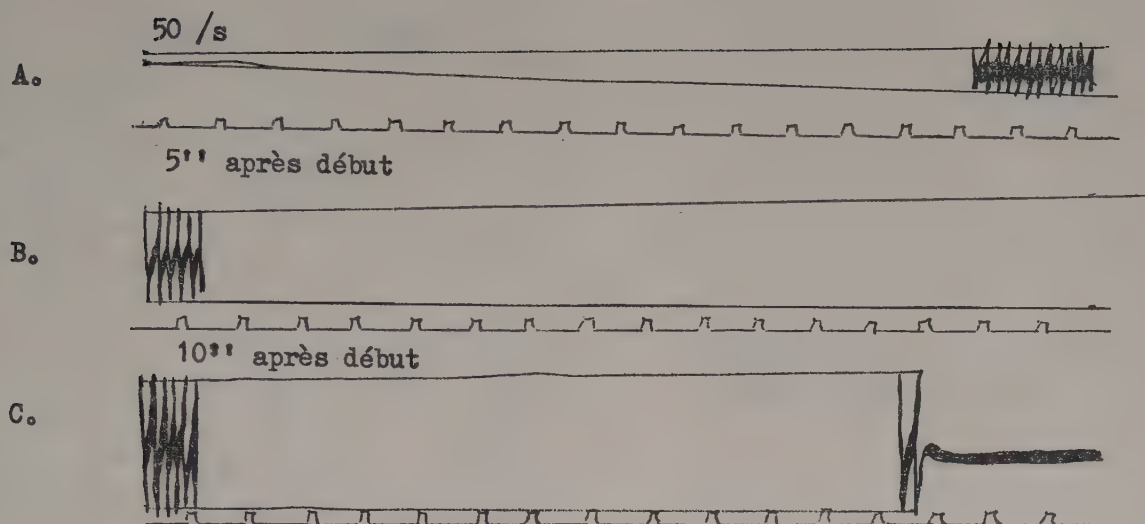


FIGURE 2 (selon Lambert et Rooke)

Syndrome myasthénique avec carcinome bronchique anaplasique à petites cellules :

Potentiels d'action évoqués sur les muscles hypothénar par une stimulation supramaximale du nerf cubital à une fréquence de 50 c/s.

La réponse initiale est imperceptible (A) et seulement le choc du stimulus est visible. Les réponses successives augmentent d'amplitude graduellement et continuent d'augmenter après 5 secondes de stimulation (B), pour atteindre une amplitude normale après 10 secondes de stimulation (C).

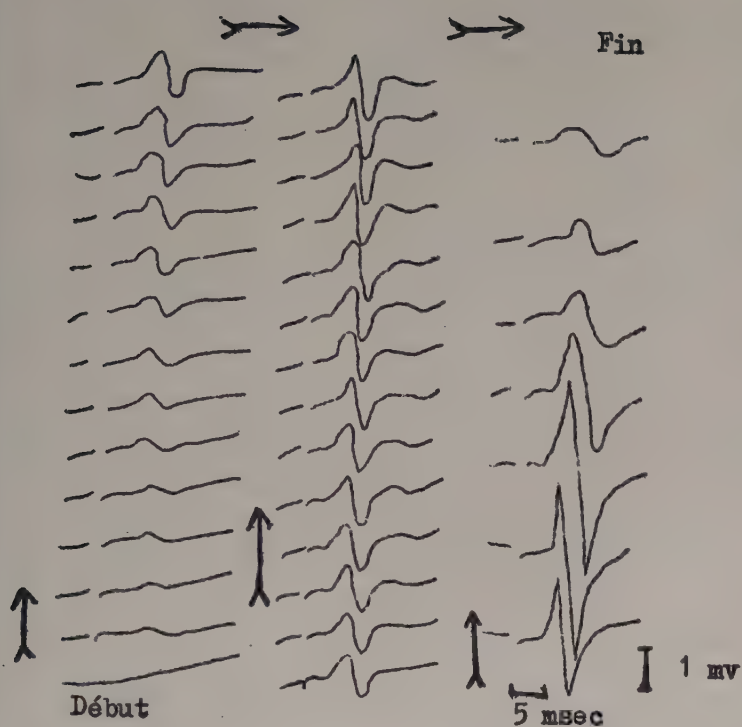


FIGURE 3
(selon Castaigne et coll.)

Syndrome paranéoplasique, stimulation du nerf cubital à 30 c/s :

On observe l'amplification de la réponse musculaire, à peine décelable sur les premiers tracés, et qui atteint à la fin de la première seconde plus de 20 fois l'amplitude initiale.

Après 30 secondes de téτανisation, décroissance secondaire de l'amplitude, malgré la poursuite de la téτανisation.

30 secondes après arrêt de la téτανisation, il persiste une légère potentiation.

PHARMACOLOGIE
MECANISME

Rappelons que normalement (1) le decaméthonium et la succinylcholine agissent au niveau de la jonction neuromusculaire comme l'acétylcholine : ces deux produits engendrent une aire de dépolarisation sur la membrane musculaire au niveau de la plaque motrice.

L'acétylcholine, contenue dans les vésicules situées dans les terminaisons des nerfs, et libérée sous l'action de l'influx nerveux, traverse la membrane présynaptique, l'espace intersynaptique, puis dépolarise la membrane postsynaptique où elle engendre un potentiel dit de plaque qui, lorsqu'il est d'amplitude suffisante, engendre à son tour le potentiel propagé.

Rappelons aussi que la cholinestérase détruisant l'acétylcholine, peut être bloquée par les anticholinestérasiques, ce qui permet à l'acétylcholine de survivre plus longtemps.

AGENTS BLOQUANTS ET BLOCS NEUROMUSCULAIRES :

Les agents bloquants neuromusculaires agissent de deux façons :

1° Le decaméthonium et la succinylcholine dépolarisent la plaque ; puis du fait de leur destruction lente laissent persister une dépolarisation qui rend la plaque inexcitable. Le bloc neuromusculaire qui se développe est sans doute dû soit à un site d'inexcitabilité de la membrane musculaire adjacente, soit à une diminution de la sensibilité de la plaque motrice au neuromédiateur chimique.

Un tel bloc est **renforcé** par les anticholinestérasiques.

2° La d.tubocurarine et analogues produisent un bloc de non-dépolarisation en empêchant les molécules d'acétylcholine de venir au contact des récepteurs de la plaque motrice. Le début de l'excitation d'une fibre musculaire est amorcée mais la libération d'acétylcholine est inefficace.

Les anticholinestérasiques, en augmentant la concentration d'acétylcholine dans la région de la plaque motrice, fait disparaître ce type de bloc.

En conséquence, le mode d'action de ces substances permet d'individualiser deux types de bloc :

— le bloc de dépolarisation

qui se situe au niveau de la membrane post synaptique, les anticholinestérasiques potentialisent ce type de bloc : en favorisant la persistance de l'acétylcholine, celle-ci pouvant laisser de par son action persister une dépolarisation rendant ainsi la plaque inexcitable : bloc.

— au contraire,

la d.tubocurarine augmente le seuil d'excitation de l'unité motrice pour l'acétylcholine, entraînant un bloc neuromusculaire par compétition - inhibition : c'est un bloc de non-dépolarisation.

BLOC PSEUDOMYASTHENIQUE - CONSTATATIONS :

Dans le syndrome de Lambert et Eaton, deux faits sont à noter :

- la sensibilité particulière aux curarisants,
- la faible réponse à la néostigmine.

1° L'anormale sensibilité aux curarisants se voit dans les deux affections : syndrome pseudomyasthénique et myasthénie. Le decaméthonium à petites doses peut causer une amélioration transitoire de la transmission neuromusculaire dans quelques muscles dans les deux cas. Cependant, de fortes doses engendrent une faiblesse plus profonde des muscles dans le syndrome de Lambert et Eaton que dans la myasthénie où les malades qui en sont atteints sont en général moins sensibles à cette drogue que les sujets normaux.

Cette différence dans les effets respectifs du décaméthonium dans les deux affections peut être considérée comme un autre critère permettant de les distinguer.

Une sensibilité accrue à la d.tubocurarine est présente dans les deux maladies. Une apnée prolongée suit l'administration de cette drogue pendant une intervention chez un malade porteur d'un syndrome de Lambert, et de ce fait a été ainsi le premier argument en faveur d'un déficit de la jonction neuromusculaire (Anderson 1953).

2° La néostigmine et le tensilon améliorent la transmission neuromusculaire dans les deux cas, mais le degré d'amélioration dans la pseudomyasthénie est faible par rapport à la réponse habituelle d'un myasthénique.

En conséquence, qualitativement les mêmes phénomènes de dépression et facilitation de la transmission neuromusculaire peuvent s'observer dans les deux affections.

Une dépression notable de la transmission dans le muscle au repos et une facilitation notable pendant l'activité sont les principaux caractères qui distinguent le syndrome de Lambert et Eaton.

PHYSIOPATHOLOGIE DU BLOC PSEUDOMYASTHENIQUE :

(10) Le potentiel d'action d'une seule unité motrice reproduit en miniature le phénomène observé sur le muscle entier répondant à une stimulation maximale de son nerf.

Lors d'une contraction volontaire, le potentiel d'action d'une unité motrice est de faible amplitude. Cette amplitude varie constamment mais s'accroît graduellement lorsque la contraction continue. Ceci montre que la facilitation de la contraction musculaire ne résulte pas d'un recrutement progressivement croissant d'unités motrices, mais bien d'un accroissement progressif **des fibres musculaires actives** au sein d'une même unité motrice.

Dans un muscle déficitaire, la faillite de toutes les fibres musculaires à répondre au début de la contraction, peut être le résultat de troubles à deux niveaux possibles :

- soit incapacité de l'influx nerveux à pénétrer toutes les branches de l'arborisation terminale du motoneurone responsable, par défaut de transmission à quelques jonctions neuromusculaires ;
- soit faillite de quelques fibres musculaires à répondre effectivement avec un potentiel d'action.

Or, l'excitabilité et la vitesse de conduction des fibres musculaires sont normales ; seule donc la première hypothèse reste à retenir.

Ce trouble fondamental de la transmission a pu être confirmé par de nombreux auteurs (22).

L'enregistrement du potentiel du nerf lors des stimulations itératives, de même que l'enregistrement des potentiels de la fibre musculaire directement stimulée ont montré que le phénomène de potentiation ne se produisait ni au niveau du nerf, ni au niveau de la fibre musculaire. C'est donc à la jonction neuromusculaire que se situe le trouble.

Les variations de l'amplitude de la réponse musculaire s'expliquent par le nombre variable de jonctions neuromusculaires efficaces, et donc de fibres musculaires activées au sein de chaque unité motrice. Ce type de bloc explique la sensibilité très anormale aux curarisants.

Par contre, il diffère fondamentalement du bloc de la myasthénie par le phénomène de potentiation, phénomène qui ne se produit jamais dans cette dernière affection.

Ce bloc est peu influencé par les agents anticholinestérasiques type prostigmine ou tensilon. Mais il peut l'être par l'administration de guanidine qui peut même le corriger.

Il se rapproche des blocs expérimentaux produits par la toxine botulinique, le magnésium, la néomycine ; c'est-à-dire la catégorie des blocs présynaptiques.

Il correspondrait à une excrétion insuffisante d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses.

La guanidine agirait en facilitant la sortie du neuromédiateur. Le trouble, se situant à la jonction neuromusculaire de l'axone terminal, la synapse elle-même, ou la membrane musculaire sous-jacente, diffère de celui engendré par la d.tubocurarine, la thiamine, le décaméthonium et la choline. Mais il a été comparé, comme nous l'avons dit, au déficit engendré par certains agents pharmacologiques (toxine botulinique, magnésium, néomycine).

En effet, ces trois agents produisent un bloc qui est plus marqué dans le muscle au repos et où une facilitation marquée survient pendant la stimulation à des fréquences rapides comme on le rencontre dans le syndrome de Lambert et Eaton.

Ces trois corps ont la propriété d'interférer avec la libération de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire.

Par analogie, on peut donc dire que dans ce syndrome il y a déficit de la libération de l'acétylcholine à la terminaison du nerf.

C'est pour cette raison que la guanidine est plus efficace que le tensilon pour accroître la réponse musculaire à un stimulus unique et maximal du nerf, car, tout comme le calcium, elle accroît la quantité d'acétylcholine libérée par l'influx nerveux. Ainsi, la guanidine a pu être utilisée dans le traitement à raison de 15 à 35 mg par kilo et par jour.

EN CONCLUSIONS :

(12) Le bloc neuromusculaire du syndrome de Lambert et Eaton est du type **présynaptique** : il correspondrait à une **éjaculation insuffisante d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses**.

Ceci explique qu'une stimulation unique soit inefficace et que la sommation de ces éjaculations sous l'influence de la téτανisation entraîne une potentiatiον caractéristique de ce type de bloc.

Ainsi la volée unique d'influx synchronisés déclenchée par voie réflexe, reste inefficace, alors qu'elle le devient après téτανisation : l'abolition du réflexe monosynaptique apparaît ainsi être la conséquence directe du bloc.

HISTOPATHOLOGIE

Parmi les quelques études histopathologiques du syndrome de Lambert et Eaton, nous retiendrons la dernière en date à notre connaissance (15) :

Technique : Les pièces de biopsie pour l'étude photonique ont été divisées en deux groupes :

- Dans le premier : fixation préalable par une solution à 4 % de formaldéhyde dans de la paraffine et coloration par l'hématoxyline-éosine.
- Dans le deuxième groupe : coupes immédiates de 10 à 20 μ et étude après double coloration : trichrome de Gomori d'une part et d'autre part un colorant mis au point par Namba et coll. pour l'étude spéciale de la plaque motrice et des terminaisons axoniques. Les pièces pour l'étude en microscopie électronique ont été fixées dans une solution de glutaldéhyde à 3 % et réfrigérée, à Ph 7,4 pendant une heure, puis colorées par la méthode de Koëlle.

Résultats :

EN MICROSCOPIE OPTIQUE :

Aucune caractéristique n'a pu être notée, les auteurs n'ont relevé que des altérations non spécifiques :

- quelques fibres musculaires atrophiées et dispersées ;
- assez souvent un accroissement du nombre des ramifications des terminaisons des nerfs moteurs ;
- altérations dégénératives d'un nombre variable de fibres musculaires ;
- parfois petites agglomérations périvasculaires de cellules rondes ;
- une fois : renflement sphérique des axones.

EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

Les auteurs résument ainsi leurs observations :

1° Altérations des filets nerveux intramusculaires :

La démyélinisation n'est pas évidente sur tous les nerfs, mais de nombreuses irrégularités sont notées.

Des membranes basales exubérantes, correspondant à celles résiduelles des cellules de Schwann, entourent les axones partiellement myélinisés.

De nombreuses expansions des cellules de Schwann ainsi que des fibres collagènes sont disposées longitudinalement et autour de ces axones, les cellules de Schwann et leurs expansions ayant pu être individualisées grâce à leur membrane basale.

Les parties non myélinisées de certains axones ne sont pas complètement entourées par le cytoplasme des cellules de Schwann, mais sont directement au contact de leur membrane basale.

Assez souvent les expansions des cellules de Schwann, ainsi que leur membrane basale, forment bulbe d'oignon.

2° Altérations de la terminaison des axones :

Agrégats de myéline et de granules de glycogène, accroissement des neurofilaments ont souvent été notés dans les terminaisons axoniques.

Au sein d'une dizaine d'unités motrices, une atrophie de la terminaison de l'axone a été remarquée avec :

- élargissement de l'espace intersynaptique
- irrégularités de la membrane présynaptique
- et parfois envahissement de l'espace par des cellules de Schwann ou par des fibres collagènes.

De nombreux desmosomes ont été trouvés entre ces cellules de Schwann suggérant une intense activité proliférative.

3° Altérations des membranes de l'espace intersynaptique :

L'épaisseur du premier versant de la synapse est diminuée contrairement à celle du second qui est nettement supérieure à la normale.

La membrane postsynaptique est remarquablement élargie et très exubérante, accroissant ainsi la surface de contact avec l'autre versant. Elle contient des granules de densité électronique variable.

Moins fréquemment, la terminaison du nerf a été vue, bien que dépourvue de membrane, contenant de nombreuses vésicules synaptiques. Ces vésicules se retrouvent dans la partie voisine de la membrane post-synaptique exubérante à ce niveau.

Il s'agirait là d'un processus de régénération de nouvelles terminaisons axoniques.

4° Altérations des fibres musculaires :

Le seul fait remarquable est le nombre important de mitochondries anormales.

Bouleversement des myofibrilles, amas désordonnés et perte du matériel contractile, sont très rares.

EN CONCLUSIONS :

Membrane post-synaptique épaissie et très exubérante sans doute afin de compenser une déficience fonctionnelle du versant proximal de la synapse, déficience suggérée par de nombreux éléments histopathologiques.

Il est possible que de petites agressions répétées sur l'axone terminal soient à l'origine du syndrome.

Ces agressions pourraient être soit d'origine métabolique toxique en relation avec le carcinome, soit dues à un processus autoimmun.

Ces deux hypothèses ont d'ailleurs été suggérées :

- 1° par la période d'amélioration de la pseudomyasthénie qui suit l'exérèse chirurgicale du cancer ;
- 2° par, en ce qui concerne la deuxième théorie, la reprise évolutive et même électromyographique du syndrome de Lambert et Eaton quelques mois plus tard.

CANCER ANAPLASIQUE
A PETITES CELLULES

Nous avons vu que le carcinome bronchique anaplasique à petites cellules est de loin le type de cancer le plus fréquent dans le syndrome de Lambert et Eaton.

Nous allons en décrire les principales caractéristiques en tentant de le situer dans le cadre des cancers bronchiques.

Les caractères histologiques des cancers bronchiques permettent d'en distinguer trois variétés :

1° Les carcinomes épidermoïdes :

représentant 65 % des cas, pouvant être nettement (35 %) ou peu différenciés (30 %).
Ils sont les moins défavorables.

2° Les adénocarcinomes :

sont beaucoup plus rares (5 à 10 %). Ils revêtent de nombreux aspects : cylindriques, acineux, tubulaires, mixtes ou très différenciés et mucipares.

3° Exceptionnellement :

- Cancers dits alvéolaires (1 à 3 %).
- Sarcomes pulmonaires qui sont rarissimes.

4° Les carcinomes anaplasiques :

s'observent dans 30 % des cas.

On les divise en :

- cancers anaplasiques à petites cellules
en grain d'avoine : Oat cells carcinoma des auteurs anglo-saxons.

Ils sont les plus redoutables, l'extension, les métastases étant précoces ; et l'opérabilité n'étant que de 10 % encore que certains renoncent à poser une indication d'exérèse.

- cancers anaplasiques à grandes cellules.

LES CANCERS ANAPLASIQUES A PETITES CELLULES forment un groupe homogène, bien défini par ses structures et sa malignité extrême. C'est un cancer doté d'une individualité certaine.

Il importe tout d'abord, selon Vidal et Pages, de le distinguer des cancers bronchiques dits anaplasiques, car ce terme englobe des éléments histologiques dissemblables : cancers indifférenciés, cancers anaplasiques à grandes cellules, etc.

CONDITIONS DE SURVENUE :

Pour Israël, trois singularités de ces cancers sont à signaler :

1° La première concerne l'âge de survenue. Il atteint en effet plus fréquemment des sujets jeunes que les autres cancers, les moyennes d'âge étant en général inférieures à celles des autres néoplasmes bronchiques (30 à 40 ans).

2° L'influence du tabac serait moins souvent reconnue.

3° C'est dans cette forme de néoplasme que la proportion de femmes serait la plus grande.

A titre indicatif :

- Barnes Hospital : 19 hommes pour 1 femme.
- Memorial Hospital : 11 hommes pour 1 femme.
- Mayo Clinic : 29 hommes pour 1 femme.

SUR LE PLAN TOPOGRAPHIQUE :

Il s'agit d'une lésion siégeant sur le segment proximal des bronches et de caractère infiltrant.

Ce cancer présente un développement surtout exabronchique, épaississant massivement la paroi et tendant à s'étendre vers le médiastin, en hauteur et dans le sens antéro-postérieur mais non latéralement ; formant une gaine qui entoure la trachée terminale et l'origine des grosses bronches. Dans le sens antéro-postérieur, il comprime ou pénètre les vaisseaux (atteinte anatomique dans 100 % des cas pour Bariéty). Latéralement par contre, il n'atteint que peu ou pas le parenchyme pulmonaire.

C'est un cancer blanchâtre qui peut englober des aires de nécrose, mais qui ne s'excavent pratiquement jamais contrairement aux cancers épidermoïdes.

1° Cliniquement :

De par sa situation, il se manifeste fréquemment par des syndromes de compression médiastinale. La révélation de ces cancers pouvant être due soit à la tumeur, soit à des adénopathies médiastinales qui sont à peu près constantes (95 % des cas).

Il s'agira alors de compression veineuse (syndrome cave), de dysphagie, de douleurs ; atteinte des artères pulmonaires, extension au péricarde et parfois au myocarde (révélation par des formes péri-cardiques, asystoliques ou des troubles du rythme isolés).

En fait, l'atération de l'état général est antérieure à la survenue de ces syndromes, du fait de la rapidité évolutive du néoplasme.

Au second rang, notons les manifestations respiratoires : toux rebelle, fréquente, douleurs thoraciques. Puis viennent : hémoptysies, dyspnée, wheezing, pneumopathies récidivantes.

Enfin, plus rares mais très évocateurs de ce type de cancer sont les syndromes paranéoplasiques.

2° Sur le plan radiologique :

Il s'agit d'un cancer central, médiastinal, il se révélera donc au début par une opacité axiale, le long de la silhouette médiastino-cardiaque. Deux situations sont caractéristiques :

— la forme médiastinale :

Elargissement du médiastin, symétrique ou unilatérale à limites très variables. Il n'y a pas, tout au moins au début, d'anomalies radiographiques parenchymateuses.

C'est ainsi que cette association : opacité médiastinale et plages pulmonaires normales évoque en tout premier lieu d'autres affections telles que maladie de Hodgkin, lymphosarcome, réticulosarcome.

— la forme hilare :

est semblable aux autres types de cancer bronchique.

3° Sur le plan bronchoscopique :

Son début exobronchique explique que les signes indirects sont les plus fréquemment observés : refoulement, rigidité, sténose des bronches et de la carène. Quoi qu'il en soit, le bourgeon endobronchique n'est pas rare, mais il est souvent associé à une sténose infiltrante ou extrinsèque. La biopsie endobronchique a révélé le diagnostic dans 60 % des cas (Kato et Ferguson).

HISTOPATHOLOGIE :

1° Caractères optiques :

Cette tumeur se définit par sa haute densité cellulaire et son monomorphisme. Elle est constituée d'éléments de petites tailles : 6 à 8 μ , soit rondes, soit oblongues, en grains d'avoine, à cytoplasme mal visible, à noyau allongé ou lymphocytoïde et toujours fortement basophile, occupant 90 % du volume cellulaire. Les mitoses sont peu nombreuses. Il n'y a pas de monstruosité majeure. Les cellules sont isolées les unes des autres, sans image syncytiale, et disposées en nappes diffuses, en cordons mal limités, denses, parfois dissociés par de l'œdème. Le stroma est peu développé et fait de tissu conjonctif lâche ; sa vascularisation est assez riche, constituée de néocapillaires. Quelques cellules inflammatoires sont visibles. Les plages tumorales les plus éloignées des vaisseaux subissent des phénomènes de nécrose. Ces plages de nécrose sont étendues, homogènes, aréolaires, faiblement éosinophiles, les éléments sont lysés, seuls leurs contours demeurent visibles.

2° Caractères ultrastructuraux :

L'étude ultrastructurale a remis en question le terme d'anaplasique pour ce type de cancer. En effet, il est fonctionnellement différencié puisque présentant un aspect sécrétoire endocrine :

- Noyaux volumineux, irréguliers avec de profondes invaginations de la membrane.
La chromatine y est abondante, d'aspect réticulaire, elle subit un phénomène de margination périphérique.
- Les mitochondries sont nombreuses et souvent altérées.
L'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique sont hypertrophiques avec des images de distension alvéolaire.
- La présence de grains de sécrétion est caractéristique : Ils sont arrondis ou ovalaires, à centre très foncé et homogène, clair en périphérie avec une membrane simple.
L'existence d'une composante mucopolysaccharidique a pu être mise en évidence.
La ressemblance de ces grains avec ceux que l'on rencontre dans certaines cellules endocrines normales sont à signaler.

L'aspect sécrétoire semble donc évident : l'abondance des grains de sécrétion endocrine est nette, de même l'abondance de l'ergastoplasme et des mitochondries traduisant une haute activité métabolique.

CONCLUSIONS

1° Nous rapportons le cas d'un malade porteur d'un cancer bronchique anaplasique à petites cellules, chez qui nous avons découvert et mis en évidence un syndrome pseudomyasthénique paranéoplasique de Lambert et Eaton.

2° A cette occasion, nous avons étudié une soixantaine d'observations jusque-là publiées à notre connaissance dans la littérature mondiale, retenant le syndrome de Lambert et Eaton comme signe d'appel pour le clinicien, à rechercher, dans le cadre des manifestations paranéoplasiques, un processus cancéreux en tout premier lieu bronchique.

3° Si l'examen clinique permet de penser à ce syndrome, il nous a semblé que le critère définitif, quant à l'affirmation du diagnostic, nous était fourni par l'étude électromyographique.

4° Nous avons retenu sans pouvoir donner d'explication, la survenue rapide chez ce malade d'un aspect sclérodermique des extrémités.

5° L'occasion nous était fournie de rappeler à propos de notre cas, les notions actuelles concernant l'individualité propre au cancer anaplasique à petites cellules.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON H.J., CHURCHILL-DAVIDSON H.C. et RICHARDSON A.T. :
Néoplasme bronchique avec myasthénie.
Lancet, 11, 1291 - 1293, 1953.
2. Mac KENZIE J. :
Néoplasme bronchique avec myasthénie.
Lancet, 1, 108, 1954.
3. SHAFAR J. :
Néoplasme bronchique avec myasthénie.
Lancet, 1, 109, 1954.
4. HENSON R.A., RUSSEL O.S. et WILKINSON M. :
Neuropathie et myopathie cancéreuse :
étude clinique et anatomopathologique.
Brain, 77, 82, 195-4.
5. ROOKE E., EATON M.L., LAMBERT E.H.,
HOGDSON :
Myasthénie et tumeur maligne intrathoracique.
Med. Clin. North America, 44/4, 785, 1960.
6. EATON M.L., EDWARD H., LAMBERT E.H.,
ROCHESTER :
Electromyography and électrique stimulation
of nerves in diseases of motor unit.
Observations on myasthenic syndrom associated
with malignant tumors.
J.A.M.A., march 30, 1957, vol. 163, N° 13,
1117 - 1124.
7. HEATHFIELD K.W.G., WILLIAMS J.R.B. :
Peripheral neuropathy and myopathy asso-
ciated with bronchogenic carcinoma.
Brain 77 : 122 - 137. March 1954.
8. WISE R.P. et Mac DERMAT V. :
Syndrome myasthénique et carcinome bron-
chique.
J. Neurol. Neuro-surg. Psych., 25, 31, 1962.
9. Mac QUILLEN M.P., JOHNS R.J. :
The nature of the defect in the Eaton-
Lambert syndrom.
Neurology 17 : 527 - 536, 1967.
10. LAMBERT E.H., ROOKE E.D. :
Myasthenic state and lung cancer : the
remote effects of cancer on the nervous
system.
Brain L., Norris F.H. Jr. (EDS). New-York,
Grune et Stratton, 1965, 67-80.
11. CASTAIGNE et Coll. :
Le syndrome myasthénique paranéoplasique
ou syndrome de Lambert et Eaton.
Communication faite aux journées muscu-
laires de Marseille, mai 1968.
12. CASTAIGNE P., CAMBIER J., CATHALA H.P.,
MASSON M., PIERROT-DESEILLIGNY :
Le mécanisme de l'aréflexie tendineuse au
cours du syndrome pseudomyasthénique
paranéoplasique de Lambert et Eaton.
Pres. méd., 1969, 77, 14, 503 - 504.
13. OH S.J. :
The Eaton-Lambert syndrom. Report of
a case.
Arch. Neurol., Vol. 27, july 1972.
14. LAMBERT E.H., EATON M.L., ROOKE E. :
Defect of neuromuscular transmission asso-
ciated with malignant neoplasms.
Amer. J. Physiol., 1956, 187, 612.
15. MANNES O., BOULANGER E.
et DELPORTE F. :
Le syndrome pseudomyasthénie cancer
bronchique à petites cellules.
Lille Medical, VII/I, 23, 1962.

16. ELMQUIST D., LAMBERT E.H. :
Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrom sometimes associated with bronchogenic carcinoma.
Mayo Clinic. Proc. 43 : 689 - 713, 1968.
17. LAMBERT E.H. :
Defect of neuromuscular transmission in syndroms other than myasthenia gravis.
Ann. Ny Acad. Sci. 135 : 367 - 384, 1966.
18. FUKUHARA :
Eaton-Lambert syndrom. Report of a case.
Arch. Neurol., Vol. 27, july 1972.
19. AILLET J. :
Les syndromes musculaires paranéoplasiques.
Thèse Paris, 1960.
20. LAMBERT E.H., ROOKE E., EATON M.L., HOGDSON :
Syndrome myasthénique occasionnellement associé au néoplasme bronchique.
2° Int. Symp. sur la myasthénie. I vol.,
Springfield, Illinois, Ch. C. Thomas.
21. MORIN M., GRAVELEAU J. et AILLET J. :
Dermatomyosites et autres syndromes musculaires paranéoplasiques.
Bull., Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 28-29, 1115, 1960.
22. ZBINDEN :
Syndrome myasthénique : une forme particulière des neuromyopathies dans le cancer bronchique.
Schw. Med. Wschr., 2, 41, 1960.
23. GUTMAN L., GROSBY T.W., TAKAMORI M. et al. :
The Eaton-Lambert syndrom and autoimmune disorders.
Amer. J. Med., to be published.
24. BRUNE H.F. :
A syndrom resembling myasthenia gravis associated with bronchial carcinoma.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 13 : 656, 1961.

Par délibération de son Conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

VU, le Président de thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer

Le Président de l'Université de CAEN,

IMPRIMERIE
COMMERCIALE
CHERBOURGEOISE

4^e trimestre - 1973